

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1932

THÈSE

N^o 266

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Claude ZIMMERN

Né le 26 novembre 1907 à Paris

Externe des Hôpitaux de Paris

LYMPHOGRANULOMATOSE MALIGNE
ET TUBERCULOSE

Président : M. F. BEZANÇON, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTÉ

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1932

266

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1932

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Claude ZIMMERN

Né le 26 novembre 1907 à Paris

Externe des Hôpitaux de Paris

LYMPHOGRANULOMATOSE MALIGNE
ET TUBERCULOSE

Président : M. F. BEZANÇON, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1932

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	GRÉGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et Médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	M. VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD
Professeurs sans chaire	MAUCLAIRE et
	MULON.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE Neurologie et Psychiatrie.
 AUBERTIN . . Pathologie médicale.
 BÉNARD (Hen-
 ri Pathologie médicale.
 BROCC Pathologie chirurgicale
 BRULÉ Pathologie médicale.
 BUSQUET . . Pharmacologie.
 CADENAT . . Pathologie chirurgicale.
 CATHALA . . Pathologie médicale.
 CHABROL . . Pathologie médicale.
 CHAILLEY-BERT . . Physiologie.
 CHEVALLIER. Pathologie médicale.
 DOGNON . . . Physique.
 DONZELOT . . Pathologie médicale.
 ECALLE . . . Obstétrique.
 FEY Urologie.
 GASTINEL . . Bactériologie.
 GATELLIER . Pathologie chirurgicale.
 De GAUDART D'ALLAINES Pathologie chirurgicale.
 GIROUD . . . Histologie.
 HARVIER. . . Pathologie médicale.
 HAZARD . . . Pharmacologie.
 HOVELACQUE Anatomie.
 HUGUENIN. . Anatomie pathologique.
 HUTINEL. . . Pathologie médicale.
 JOANNON. . . Hygiène.

MM.

LABBÉ (Henri). Chimie biologique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LEVEUF . . . Pathologie chirurgicale.
 LEVY-VALENSI. Neurologie et psychiatrie.
 LIAN. Pathologie médicale.
 N Histologie.
 MONDOR . . . Pathologie chirurgicale
 MOREAU . . . Pathologie médicale.
 MOULONGUET . . Pathologie chirurgicale.
 MOURE . . . Pathologie chirurgicale
 N Histologie.
 OBERLING . . Anatomie pathologique.
 OLIVIER . . . Anatomie.
 PIEDELIEVRE Médecine légale.
 PORTES . . . Obstétrique.
 QUENU . . . Pathologie chirurgicale.
 RICHET Fils . Physiologie.
 SANNIÉ . . . Chimie biologique.
 SÉZARY . . . Dermatologie et syphiligraphie.
 VALLERY-RA-
 DOT (Pasteur). Pathologie médicale.
 VAUDESCAL . Obstétrique.
 VELTER . . . Ophtalmologie.
 VERNE . . . Histologie.
 VIGNES. . . . Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

GUÉNIOT Obstétrique.
 LEQUEUX Obstétrique.
 LEROUX Anatomie pathologique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE Parasitologie
 REPTERER . . Histologie.
 ZIMMERN. . . Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	MATHIEU. . . .	Clinique chirurgicale.
CHIRAY.	Clinique médicale.	MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
DEBRE	Clinique médicale.	PROUST	Clinique chirurgicale.
DUVOIR.	Clinique médicale.	SCHWARTZ. . . .	Clinique chirurgicale.
BASSET.	Clinique chirurgicale.	LE LORIER. . . .	Clinique obstétricale.
CHEVASSU. . . .	Clinique chirurgicale.	LEVY-SOLAL. . . .	Clinique obstétricale.
HEITZ-BOYER	Clinique chirurgicale.	METZGER.	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeurs sans chaire.	}	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du tra- vail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT, agrégé. . . .		Éducation physique.
LEDoux-LEBARD.		Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ.		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions mises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

Le Docteur A. ZIMMERN

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine

Directeur de l'Institut municipal d'Electro-Radiologie

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur FERNAND BEZANÇON

Professeur de Clinique médicale à la Faculté de Médecine de Paris .

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

Membre de l'Académie de Médecine

Commandeur de la Légion d'Honneur

*En témoignage de ma profonde et
respectueuse affection.*

A MON MAITRE

M. le Professeur GOSSET

Professeur de Clinique chirurgicale à la Faculté de Médecine
de Paris

Chirurgien de la Salpêtrière

Membre de l'Académie de Médecine

Grand Officier de la Légion d'Honneur

A MON MAITRE

M. le Professeur VILLARET

Professeur d'Hydrologie à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin de l'Hôpital Necker

Officier de la Légion d'Honneur

A MON MAITRE

M. le Professeur agrégé ABRAMI

Médecin de l'Hôpital de La Charité

Officier de la Légion d'Honneur

A M. le Docteur WEISMANN-NETTER

Médecin des Hôpitaux de Paris

*En remerciement pour son impor-
tante contribution à ce travail.*



Digitized by the Internet Archive
in 2026.

INTRODUCTION

La lymphogranulomatose maligne depuis les travaux de Paltauf et Sternberg en 1897 qui lui fixèrent ses caractères histopathologiques a été l'objet de très nombreuses recherches qu'ont suscité, non pas son histoire clinique aujourd'hui assez complètement élucidée, mais, le problème encore particulièrement obscur de son histogénèse et de la nature des lésions qu'elle provoque.

La lymphogranulomatose rentre-t-elle dans le cadre des néoplasies ou au contraire est-elle de nature inflammatoire et dans ce cas quel en est le processus étiologique ?

Ce sont là des questions auxquelles n'ont pas encore répondu d'une façon définitive les multiples travaux cliniques et expérimentaux qui, depuis plus de trente ans, se sont proposés d'en découvrir la solution.

Aujourd'hui, quoi qu'il soit bien difficile de distinguer l'élément inflammatoire de l'élément néoplasique, la majorité des auteurs sont partisans de la nature inflammatoire de la maladie, nature inflammatoire n'ayant d'ailleurs pas pour corollaire nécessaire la

notion d'étiologie infectieuse. Parmi eux, cependant, un grand nombre tend à reconnaître le bacille de Koch comme l'agent causal, hypothèse qui procède des conceptions premières sur la nature de l'affection. En effet, dès les premiers jours de la constitution du type nosographique, le problème des relations de la lymphogranulomatose avec la tuberculose s'était posé car, on sait que Sternberg pensait que l'affection était d'origine tuberculeuse, théorie à laquelle d'ailleurs il renonçait quelques années plus tard.

Cependant déjà en 1890, dans une série de travaux visant à déterminer la nature de l'affection, qu'ils avaient dénommée lymphadénome métatypique, Bezançon et Griffon, Bezançon et Clerc l'envisageaient comme une affection néoplasique sans rapports avec la tuberculose, se rapprochant au contraire de la leucémie.

Actuellement, la proportion assez élevée de cas de lymphogranulomatose où l'on a pu constater la présence du bacille de Koch ne permet pas de douter d'une ingérance de l'agent spécifique de la tuberculose dans l'évolution de certaines maladies de Hodgkin. Mais, à quel titre intervient-il dans l'histoire nosologique de cette affection ?

Tandis que d'aucuns se déclarent convaincus qu'il en est l'agent causal direct, les autres se refusent à accepter l'unité étiologique des deux affections et pour expliquer la présence du bacille ou bien invoquent l'éveil de quelque microbisme ganglionnaire latent ou bien rapportent l'éclosion de la tuberculose à l'action anergisante de la maladie de Sternberg.

Exposer ces différentes opinions et les argumenter à la lumière des acquisitions les plus récentes de l'expérimentation et de l'anatomie pathologique comme aussi de quelques observations recueillies dans les services de notre Maître, le Pr Bezançon et du Dr Weismann-Netter, telle a été dans cette question actuellement si controversée, l'idée directrice de notre travail.

**EXPOSÉ DES TRAVAUX ANTÉRIEURS A 1931
SUR LES RAPPORTS
DE LA LYMPHOGRANULOMATOSE
AVEC LA TUBERCULOSE**

Sternberg faisait de la lymphogranulomatose, une forme de tuberculose ; il avait été frappé, en effet, par la fréquence, dans les cas qu'il avait observés, de l'association de la tuberculose et de la maladie de Hodgkin et il ne pouvait se résoudre à ne voir là qu'une simple coïncidence. Il considérait la lymphogranulomatose ainsi que le témoigne le titre de son mémoire princeps de 1898, comme une tuberculose atypique de l'appareil lymphatique.

Très vite apparurent à la suite une série de travaux venant confirmer ou infirmer la conception de Sternberg. La plupart, cependant, se contentent d'exprimer leur opinion sans l'appuyer sur des considérations scientifiques. Telles sont les publications de Crowden, Ferrari, Comminotti (1900), de Schur (1903), de Zuppinger (1904) où figurent de multiples observations dans lesquelles tuberculose et lymphogranulomatose apparaissent intimement liées.

En 1904, cependant, Benda commence à s'élever contre l'exclusivité conférée au bacille de Koch comme agent causal de la maladie. Pour lui le bacille de la lèpre, le staphylocoque, le tréponème seraient non moins capables de produire une toxine diffusible génératrice de cette affection.

Mais cette opinion partagée par Aschoff, en 1904, puis plus tard par Von Mullern ne semble pas avoir rallié davantage de partisans. De plus en plus du reste la maladie est considérée comme une entité et non comme un syndrome.

Reed, en Angleterre, en 1904, dans un article du « Lancet » déclare ne pas admettre que le bacille de Koch puisse être l'agent étiologique de la lymphogranulomatose maligne.

Ce n'est en fait qu'en 1910 que s'ouvre l'ère des recherches systématisées, que l'on voit se poursuivre en deux directions différentes : d'une part, les recherches bactériologiques pures, concernant la présence du bacille de Koch dans les lésions, d'autre part, les expériences d'inoculations sous toutes leurs formes.

A. — Les recherches bactériologiques pures

Se ralliant à la conception de Sternberg, Fraenkel et Much se déclaraient persuadés que l'on doit retrouver le bacille de Koch dans les tissus lymphogranulomateux quoique, il est vrai, avec une moindre facilité, qui tiendrait à ce que l'invasion bacillaire se montrerait dans la lymphogranulomatose relativement plus discrète

qu'ailleurs, ou encore à ce que le bacille y affecterait un aspect dissemblable de sa forme commune, une forme analogue par exemple au type décrit par Much et Michaelidès.

Dans cette hypothèse que le bacille se trouvait peut-être emprisonné dans les tissus sous une forme anormale, Fraenkel et Much, eurent l'idée d'homogénéiser préalablement les tissus lymphogranulomateux.

Ils eurent recours pour cela au mélange d'eau de Javel et de soude connu sous le nom d'antiformine. Les tissus à traiter étaient dissociés dans de l'eau stérilisée à laquelle on ajoutait ensuite cinq volumes d'antiformine à 40 %. Après passage à l'étuve, on centrifugeait à grande vitesse et on examinait le culot ainsi produit.

Cette technique de Fraenkel et Much aboutit à la découverte de bâtonnets acido-résistants et de bacilles d'aspect granuleux gram-positifs et non acido-résistants.

Il fut toutefois impossible de cultiver ces bâtonnets.

Néanmoins, Fraenkel et Much n'hésitent pas à conclure : « la lymphogranulomatose maligne est une maladie provoquée par des bacilles granuleux très voisins mais distincts des bacilles tuberculeux ».

Dans la suite, un certain nombre de travaux de contrôle sont venus confirmer les résultats des auteurs précités.

C'est ainsi que Chiari et Löffelmann trouvent dans six cas de lymphogranulomatose à l'aide du procédé à l'antiformine des bâtonnets acido-résistants et des bacilles granuleux gram-positifs.

C'est ensuite, Herxheimer qui appliquant le même procédé trouve cinq fois sur six des bâtonnets acido-résistants.

Fleischmann, Arndt, perçoivent également ces mêmes bâtonnets. Enfin, Dietrich, Jacobstal, Pick, Luce, Simmonds, Rosenfeld publient des résultats similaires.

Par contre, Fisher, Hertz, Von Mullern, Guggenheim s'inscrivent en faux contre les affirmations de Fraenckel et Much. Tous ces auteurs se refusent à admettre non seulement la parenté des bâtonnets avec l'agent de la tuberculose mais aussi leur spécificité dans la genèse de la lymphogranulomatose.

Hirschfeld de même qui retrouva ces bacilles, leur dénie toute valeur et Guggenheim rappelant que l'eau peut contenir des bacilles acido-résistants insinue qu'il n'est pas certain que l'eau employée ait été rigoureusement stérile.

D'ailleurs, peu de temps après, De Negri et Mieremet identifient le bacille de Fraenckel et Much avec un micro organisme gram-positif non acido-résistant qu'ils nomment corynébactérium Hodgkini.

A la même date Bunting et Yates obtiennent sensiblement les mêmes résultats ; ils cultivent en culture pure ce germe diphtéroïde. L'ayant injecté à un singe, ils obtinrent quelques symptômes de la maladie humaine.

Cette expérience, toutefois, demeura unique et les travaux ultérieurs infirmèrent les conclusions des deux auteurs précédents.

Il fut même possible de cultiver ce germe dans des organismes sains ou atteints d'autres infections.

Faites en vue d'obtenir la démonstration que la lymphogranulomatose est d'origine tuberculeuse, les recherches qui viennent d'être exposées ne résolvent pas la question. Même en reconnaissant dans le bacille granuleux l'agent spécifique de l'affection, il resterait à prouver la réalité de l'hypothèse qu'il est réellement une forme erratique du bacille de Koch.

Enfin Schlüssler aurait trouvé du bacille de Koch véritable dans un cas de lymphogranulomatose pure sans lésions tuberculeuses associées, mais ce résultat d'ailleurs exceptionnel peut fort bien s'expliquer par le microbisme ganglionnaire latent.

Ainsi les recherches bactériologiques ne nous apportent aucune conclusion définitive.

B. — Les recherches expérimentales

Avec les inoculations, nous abordons un autre groupe de recherches.

Leur multiplicité et leur variété n'a cependant pas abouti à apporter à la solution du problème étiologique de la lymphogranulomatose autre chose que des présomptions.

Déjà, il n'est guère possible d'accorder une valeur réelle à toute une série de travaux antérieurs à 1910. Sans doute les inoculations de Sabrazès, Reed, Yamasaki ont-elles donné à ces auteurs des résultats intéressants, mais, peut-on admettre en toute certitude que les cas auxquels ils s'étaient adressés étaient bien fondamenta-

lement des cas purs, indemnes de toute tuberculose associée ?

Depuis 1910, les expériences se sont multipliées et nous les séparerons en deux grands groupes, l'un formé des publications en faveur de l'étiologie tuberculeuse, l'autre, de celles favorables à l'indépendance de l'affection.

I. — Les prétendues preuves de l'origine tuberculeuse de la maladie.

a) LES INOCULATIONS.

Scheel en 1910 paraît avoir été le premier qui ait obtenu la tuberculisation du cobaye en inoculant du tissu lymphogranulomateux provenant d'un cas reconnu comme absolument pur. Il inocula des fragments de rate à deux cobayes et obtint en six semaines la tuberculisation des animaux.

Un peu plus tard, Sticker et Löwenstein publient à leur tour un fait d'inoculation positive. Toutefois, après avoir cultivé secondairement le bacille, ils le reconnaissent comme du bacille du type bovin et n'hésitent pas à déduire, un peu rapidement sans doute, que le bacille tuberculeux du type bovin est l'agent causal de la lymphogranulomatose.

Fraenkel et Much, parallèlement à leur recherche mentionnée plus haut, pratiquèrent sur le cobaye, une série d'inoculations avec une émulsion de ganglions lymphogranulomateux. Ce n'est cependant que chez un cobaye sur cinq qu'ils purent observer la formation de nodules tuberculeux.

En 1911, O et K. Meyer signalent de leur côté qu'ils ont pu tuberculiser plusieurs cobayes avec des ganglions provenant de cas de lymphogranulomatose pure.

De même, Hirschfeld, en 1912, Schlüssler, en 1913 ; Much, Steiger, la même année, publient des résultats positifs analogues.

Ainsi, pour de nombreux auteurs, l'opinion de Sternberg se trouvait confirmée par l'expérimentation.

Bien plus, Lichtenstein (1910) par une autre série de recherches en donnait une nouvelle preuve.

Après avoir inoculé un cobaye avec une rate provenant d'un cas de lymphogranulomatose et de tuberculose, Lichtenstein en effet, aurait obtenu des lésions rappelant celles de la maladie de Sternberg en association avec des lésions de tuberculose, résultat nullement démonstratif puisque les deux germes ont pu être inoculés simultanément.

Dans d'autres tentatives d'inoculations comportant un mélange de 1 gramme de polynucléaires et de 1/50^e de milligramme de bacilles tuberculeux du type humain, il aurait 14 fois sur 45 observé, à côté de lésions typiquement tuberculeuses, des figures histologiques, interprétées par lui comme d'ordre lymphogranulomateux.

Ces expériences tout d'abord mises en doute par Fraenkel et Much ont cependant été confirmées par Baumgarten et Sasaky.

Ceux-ci injectant au cobaye des quantités très minimes de bacilles de Koch, du type humain, réussirent à susciter une tuberculose à évolution très lente dans la-

quelle ils crurent reconnaître les deux processus histologiques tuberculeux et lymphogranulomateux associés.

Chez un lapin auquel il avait inoculé un ganglion lymphogranulomateux, Wisner également put mettre en évidence des lésions rappelant celles de cette maladie.

Des résultats positifs de même ordre ont encore été signalés par Steiger, Schaeffer, Hellmann.

Mais, en fait, toutes ces publications commandent de sérieuses réserves car la plupart et notamment celles de Lichtenstein et de Baumgarten se contentent de parler de lésions *rappelant* celles de la maladie de Hodgkin sans plus de précision ni de développement.

Cependant, une observation assez curieuse et pouvant confirmer elle aussi la première opinion de Sternberg a été rapportée par Viola en 1914.

L'histoire clinique du malade comportait un début par des adénopathies d'abord axillaires, puis cervicales avec fièvre à type récurrent et formule sanguine caractérisée par une mononucléose à 31 % et une éosinophilie à 11 %.

A l'autopsie, on constata l'aspect typique de la lymphogranulomatose compliquée d'une éruption miliaire tuberculeuse disséminée tandis qu'à l'examen histologique on ne trouva pas de cellules de Sternberg mais seulement des lésions de tuberculose typique. L'inoculation au cobaye déterminait néanmoins une affection rappelant la lymphogranulomatose, même à la phase initiale.

Jamais cependant, malgré de nombreuses inoculations et des passages en série on ne trouva de forme bacillaire.

Une inoculation accidentelle à l'homme amena l'apparition d'une affection fébrile qui évolua avec des accès thermiques rémittents, puis apparurent des ganglions axillaires uni-latéraux qui augmentèrent de volume sans avoir aucune tendance à la suppuration. L'examen histologique de la masse extirpée y révéla un tissu lymphogranulomateux à cellules de Sternberg sans trace de tuberculose.

L'inoculation au cobaye permit de reproduire avec la plus grande netteté des lésions lymphogranulomateuses. A aucun moment on ne constata de lésions tuberculeuses.

Singulier dilemme que ce cas où malgré l'évidence clinique d'une lymphogranulomatose l'absence de cellules de Sternberg ne permit pas d'en fournir la preuve histologique et l'autopsie au contraire décela l'existence de la tuberculose tandis que les inoculations restèrent toujours négatives.

En 1921, Lichtenstein, revenant sur la question, fait paraître un long travail dans lequel, d'erechef, il affirme sa conviction de l'origine tuberculeuse de la maladie. « La lymphogranulomatose maligne, dit-il, est d'origine tuberculeuse ; elle est produite par des bacilles en nombre très restreint, à virulence diminuée et survient chez des individus dont le système lymphatique présente une constitution spéciale ». Cette conviction, réédition de ses premières conceptions, issues des résultats

positifs qu'il avait obtenus en réussissant la production de lésions lymphogranulomateuses par inoculation de cultures pures de bacilles tuberculeux, s'appuie cette fois sur un important complément d'expériences nouvelles.

Dans sept cas de lymphogranulomatose pure, en effet, il obtint des inoculations positives.

Dans quatre d'entre elles, tous les cobayes inoculés furent tuberculisés, dans les trois autres, le résultat positif fut obtenu avec environ 50 % des animaux employés. Un seul se montra entièrement réfractaire. Une réinoculation faite avec les organes des premiers cobayes tuberculisés se signala par une évolution plus rapide de la tuberculose chez les nouveaux animaux et le repiquage fit apparaître des cultures pures de bacilles de Koch, ceux-ci nettement d'espèce humaine et non bovine.

Mais du fait que dans ces constatations, 50 % des cobayes du second lot, c'est-à-dire, inoculés avec trois cas de lymphogranulomatose pure, ne présentèrent pas de lésions tuberculeuses, qu'ils moururent cachectiques sans présenter la moindre trace de tuberculose et que d'autre part un cas mixte de lymphogranulomatose et de tuberculose inoculé ne détermina pas la tuberculisation des animaux, il semble que la théorie de l'origine tuberculeuse de la maladie défendue par Lichtenstein doive céder du terrain. En faisant appel par contre à l'hypothèse d'un microbisme latent, on se rend aisément compte que cette théorie engloberait tous les faits.

Telle n'est cependant pas l'opinion qu'émettent

Fraenkel et Much qui, révoquant celle qu'ils s'étaient faite par leurs recherches de 1910, se trouvent amenés par de nouvelles expériences à des résultats diamétralement opposés.

En traitant du matériel provenant de tissus lymphogranulomateux par l'acide lactique pour activer l'action des germes tuberculeux, ils réussissent des inoculations positives dans la plupart de leurs cas. Les cultures consécutives décelèrent aussi le bacille de Koch à l'état pur.

Aussi, Fraenkel et Much se rallient-ils à l'opinion de Lichtenstein qu'ils avaient naguère combattue et expriment-ils ainsi leurs nouvelles conceptions :

« La lymphogranulomatose est une forme rare de tuberculose, mais elle n'est pas plus rare que d'autres formes, telle que le lupus ou l'érythème noueux ».

Cette assimilation les conduit du reste à imaginer une prédisposition du terrain constitutif, un état spécial du système lymphatique.

« Pour la production de la lymphogranulomatose, ajoutent-ils, en effet, des modifications constitutives sont nécessaires, mais, elles sont aussi difficiles à déterminer que les modifications nécessaires à la production du lupus ».

En 1926, à la Société de Biologie, Titu Vasiliu et Irimoiu apportent une série d'expériences faites avec 13 cas de lymphogranulomatose. Après avoir inoculé des cobayes au moyen d'une émulsion de ganglion lymphatique, ils obtiennent dans une première série d'expériences six cas positifs et trois cas négatifs, dans une

deuxième série, trois cas positifs. D'où ces auteurs se croient autorisés à déduire :

« Nous estimons qu'il doit exister des différences biologiques entre les bacilles tuberculeux qui sont la cause de la difficulté de la transmission aux cobayes de la lymphogranulomatose maligne et expliqueraient aussi les formes cliniques et anatomopathologiques de la lymphogranulomatose si différentes des formes cliniques et anatomopathologiques de la tuberculose. Il est douteux que le bacille de Koch soit atténué dans la lymphogranulomatose comme le prétendent Sternberg, Fraenkel et Lichtenstein ; nous dirons qu'il a subi des modifications biologiques ».

La même année, Merle, d'Amiens, rapporte l'observation d'une malade au long passé hépatogastrique, ayant eu un contact prolongé avec un tuberculeux pulmonaire, chez laquelle s'était constitué un syndrome caractérisé par des adénopathies symétriques, un prurit intense, de la toux, de la dyspnée et qui mourut au bout d'un an et demi.

Il s'agissait en l'espèce d'un cas de lymphogranulomatose pure ainsi que le démontra l'autopsie et l'examen histologique des pièces. Comme l'inoculation d'un ganglion tuberculisa nettement le cobaye, l'auteur n'hésite pas à considérer ce cas comme favorable à l'étiologie bacillaire. En fait, le microbisme ganglionnaire latent l'expliquerait tout aussi facilement et plus simplement.

b) LE VIRUS FILTRANT TUBERCULEUX.

De quelques autres travaux se dégage l'hypothèse que la lymphogranulomatose procéderait de la tuberculose par l'intermédiaire d'un virus filtrant.

C'est ainsi qu'en janvier 1929, à la Société Médicale des Hôpitaux, Mlle Brun déclare avoir obtenu par inoculation directe de produits provenant d'un cas mixte de lymphogranulomatose et de tuberculose et en deuxième passage par voie sanguine la reproduction des caractères histologiques sur lesquels se base le diagnostic de la lymphogranulomatose maligne.

En octobre 1929, complétant sa première communication, elle expose que l'inoculation faite avec un deuxième cas lui a permis de reproduire un syndrome caractérisé par une cachexie très rapide sans hypertrophie ganglionnaire, rappelant celui réalisé par le virus tuberculeux filtrant. L'examen des coupes montra des lésions qu'elle interprétait comme des lésions de début de la lymphogranulomatose. Enfin, l'ensemencement sur milieu de Dorset du ganglion d'un des cobayes provoqua le développement d'une culture qui présenta l'aspect d'une culture de bacilles de Koch. Ce résultat s'il s'agissait bien d'une culture de bacilles tuberculeux (la preuve n'en a pas été faite) présenterait un intérêt considérable; le cas de lymphogranulomatose utilisé s'étant montré indemne de toute lésion tuberculeuse associée.

Ces différents faits ont paru à l'auteur un sérieux argument, sinon une preuve, en faveur du rôle d'un

virus, transmissible par la voie sanguine, dans le déterminisme de la maladie de Hodgkin.

Mlle Brun termine sa communication en exposant les deux raisons qui lui font admettre qu'il s'agit *du virus tuberculeux filtrant*. C'est, d'une part, que les cobayes inoculés présentaient une affection transmissible par la voie sanguine et dont le tableau clinique reproduisait exactement celui d'une tuberculisation par le virus filtrant tuberculeux; c'est, d'autre part la difficulté que l'on éprouve, si l'on n'admet pas l'étiologie tuberculeuse de la lymphogranulomatose, à expliquer comment un animal aussi réceptif à l'infection tuberculeuse que le cobaye n'ait pas été tuberculisé par l'inoculation d'un fragment de ganglion médiastinal provenant d'une malade dont le poumon présentait au voisinage un foyer caséeux riche en bacilles de Koch.

La conception du virus filtrant a encore été émise par Martinolli. C'est du moins ainsi que cet auteur explique qu'après inoculation au cobaye d'un fragment de foie provenant du fœtus d'une femme atteinte de tuberculose pulmonaire, on put mettre en évidence chez l'animal sacrifié, dans quelques ganglions inguinaux, du tissu à structure lymphogranulomateuse (avec cellules de Sternberg) à côté de lésions tuberculeuses communes disséminées dans les autres organes.

Enfin, Titu Vasiliu et Iriminoiu obtiennent des résultats qu'ils interprètent comme favorables à cette conception.

Injectant au cobaye des filtrats provenant de la pulpe d'un ganglion extirpé à un sujet atteint de lym-

phogranulomatose pure, ils ont provoqué la tuberculisation de l'animal. Des prélèvements sur divers organes de celui-ci donnèrent ensuite sur milieu de Pétroff des cultures pures de bacilles de Koch.

Déjà, il nous faut émettre des réserves sur les résultats que nous venons de rapporter. Les expériences de Mlle Brun n'ont pu encore être reproduites, celles de Martinolli sont en contradiction comme nous le verrons avec d'autres recherches, celles de Titu Vasiliu, enfin, ne nous paraissent nullement fournir un argument à cette conception du virus tuberculeux filtrant, facteur étiologique de la maladie.

b) LE PHÉNOMÈNE DE KOCH.

Une nouvelle contribution à l'étiologie tuberculeuse de la lymphogranulomatose a été rapportée récemment par Faure-Beaulieu et Mlle Brun par la recherche du phénomène de Koch.

Chez des cobayes préalablement sensibilisés par le bacille tuberculeux, en inoculant la pulpe broyée d'un ganglion lymphogranulomateux, ces auteurs ont réussi à produire un phénomène de Koch typique. Le résultat positif de cette réaction semble évidemment attester que puisque l'on produit l'anergie tuberculeuse avec du matériel lymphogranulomateux, il doit exister dans le ganglion lymphogranulomateux un antigène identique à celui du virus tuberculeux.

Mais ce résultat est encore trop récent pour pouvoir avoir fait l'objet de nombreuses recherches. Il nous faut cependant déjà signaler qu'il ne s'agit pas là d'un

fait constant car quelques recherches similaires ont été pratiquées sans résultat.

II. — Les objections à l'étiologie tuberculeuse.

En fait, il semble qu'aucun des faits que nous venons d'exposer n'ait une valeur démonstrative absolue. Nous allons montrer maintenant que de nombreux auteurs ne partagent nullement la première conception de Sternberg, que cet auteur abandonna d'ailleurs depuis.

Nous avons cité les résultats positifs des inoculations, mais en regard de ceux-ci s'inscrivent toute une série de publications relatant des résultats négatifs d'inoculations et auxquels sont attachés les noms de Reed, Andrew, Simmons, Longcope, Wranecke, Verpløgh, Motzfeld, de Nègri et Mieremet, longue liste qu'allongerait sans doute celle que, vu la négativité de leurs résultats, bien des auteurs ont dû s'abstenir de communiquer.

Bien plus, en 1917, Ceelen et Rabinowitsch, à la suite d'un travail très méthodiquement conduit, arrivent à cette conclusion :

« Le bacille tuberculeux même sous une forme atténuée n'est pas l'agent causal de la lymphogranulomatoïse maligne. Il n'est d'ailleurs pas possible qu'une forme atténuée du bacille donne des lésions plus graves que celles produites par la forme normale » et ils terminent en se demandant s'il ne s'agit pas d'un germe voisin du bacille de Koch mais distinct de lui, ayant

néanmoins comme lui une affinité manifeste pour les ganglions.

Les expériences de ces auteurs ne furent en effet guère favorables à la théorie de l'étiologie bacillaire de la maladie de Hodgkin.

Sur 12 cas de lymphogranulomatose pure qu'ils étudièrent un seul donna une inoculation positive. Il s'agissait d'un enfant de 5 ans 1/2. A l'examen microscopique, on trouva une lymphogranulomatose typique sans lésions tuberculeuses. On inocula deux cobayes et un lapin, avec la bouillie d'un ganglion ; les animaux furent sacrifiés quatre mois après. Un cobaye et un lapin ne présentaient aucune lésion. Chez le deuxième cobaye, on trouva au siège de l'inoculation un abcès qui malgré l'absence de bacilles dans les frot-tis donna sur les milieux nutritifs une culture d'un germe qu'on identifia comme un bacille tuberculeux du type bovin. Un lapin inoculé avec le pus de cet abcès mourut huit jours après avec un abcès au point d'inoculation et des nodules pulmonaires ; il ne fut pas fait de culture sur les milieux nutritifs.

Signalons qu'au cours de ces recherches Ceelen et Rabinowitsch dans un cas trouvèrent une structure type de lymphogranulomatose avec des bacilles acido-résistants et des granulations de Much. Les inoculations furent toutes négatives bien que ces bacilles présentassent la morphologie du bacille de Koch.

En résumé, dans 11 cas sur 13, les auteurs précités n'obtinrent aucun résultat. Dans un seul cas, ils décelèrent le bacille tuberculeux bovin et dans un autre le

bacille de Fraenckel et Much qui montra d'ailleurs toutes les apparences d'un bacille tuberculeux.

Pour défendre légitimement le rôle étiologique du bacille de Koch, il faudrait que sa découverte ait été authentique et les résultats des inoculations plus souvent positives. Par les travaux de Ceelen et Rabinovitch, on est conduit au contraire comme le soutiennent ces auteurs à ne voir dans l'association de la lymphogranulomatose et de la tuberculose qu'une éventualité fortuite, dans laquelle cette dernière se surajouterait à la maladie de Sternberg, avec une fréquence assez notable, il est vrai.

En France, en 1921, à la Société Médicale des Hôpitaux, Ribadeau-Dumas déclare se rallier à la théorie du microbisme ganglionnaire latent et ne pouvoir admettre que le bacille de Koch puisse jouer un rôle étiologique dans la maladie.

Quatre ans plus tard, en 1925, dans une revue générale collationnant les travaux parus depuis son mémoire originel, Sternberg, tout en ne pouvant se décider à abandonner complètement son opinion première, déclare qu'il ne lui est plus possible de soutenir aussi catégoriquement qu'autrefois, que la tuberculose serait à l'origine de la lymphogranulomatose maligne.

En 1927, Rist, au cours d'une discussion à la Société Médicale des Hôpitaux, émet une opinion semblable à celle de Ribadeau-Dumas.

Sergent, il est vrai, semble penser que certaines lymphogranulomatoses seraient dues à une réaction spéciale de certains tissus lymphoïdes au bacille tuberculeux.

Un peu plus tard, à l'occlusion d'une observation de tuberculose associée à la lymphogranulomatose, Fiesinger et Cattan écrivent : « Il n'est plus possible de prétendre comme l'avait cru Sternberg que la maladie de Hodgkin est de nature tuberculeuse ».

En 1929, Léon Bernard, Coste et Lamy signalent à la même société un cas de lymphogranulomatose dans lequel l'inoculation donna un résultat positif. Discutant cette observation, ces auteurs émettent l'avis que des trois hypothèses susceptibles d'expliquer les résultats positifs, à savoir, l'étiologie tuberculeuse, le microbisme ganglionnaire latent, la tuberculisation secondaire, c'est cette dernière qui s'impose comme la plus vraisemblable, au moins dans le cas envisagé.

En 1930, à la Société Médicale des Hôpitaux, Bezançon, Duruy, Delarue et Fouquet publient une observation dans laquelle la tuberculose semble s'affirmer simplement comme un épiphénomène. Cette observation particulièrement démonstrative sera reprise par nous au chapitre suivant (obs. A ; groupe II).

A la même séance, Bezançon, Weismann-Netter, Oumansky et Delarue rapportent une observation complétée plus tard à la Société anatomique de Paris. Ils obtinrent dans ce cas, ainsi que dans deux autres rapportés plus tard, la production chez un cobaye d'un syndrome polyganglionnaire avec suppuration et adénopathies.

L'examen direct du pus ganglionnaire fut parfaitement négatif ainsi que les cultures faites sur tous les milieux. L'affection put être reproduite chez un certain

nombre de cobayes. A l'examen histologique on constata des lésions différentes de celles des suppurations banales. En particulier, on constata l'existence de grandes cellules pourvues de noyaux très chromophiles rappelant quelque peu par leur aspect les cellules de Sternberg.

Et les auteurs concluent que si cette note suppurative n'est pas le fait de la maladie de Sternberg telle qu'on l'observe en clinique humaine, ces lésions, au moins dans un cas, pouvaient être rapprochées de celles qui caractérisent la lymphogranulomatose humaine. Aussi, sans pouvoir donner la conclusion à ces faits expérimentaux trop rares, ces auteurs constatent qu'ils ne sont guère en faveur de l'étiologie tuberculeuse de la lymphogranulomatose.

Nous avons aussi longuement exposé les résultats de Mlle Brun et de Martinolli. Mais il nous faut rappeler que leurs expériences n'ont pas été reproduites.

Arloing et Favre ont publié des résultats expérimentaux nettement contradictoires. La théorie du virus filtrant paraît ainsi bien difficile à soutenir, car ces auteurs ne sont jamais parvenus en utilisant des filtrats de produits tuberculeux à reproduire des lésions lymphogranulomateuses pures, à obtenir des formes cellulaires du type Sternberg.

Enfin les expériences de Foulon et Lesbre (1931) accroissent finalement les probabilités à l'encontre de la théorie de l'étiologie tuberculeuse. Leurs inoculations en effet restèrent toutes négatives. Dans deux cas, l'exa-

men histologique des ganglions lymphogranulomateux qui devaient être inoculés révéla des lésions rappelant les lésions tuberculeuses, mais sans qu'il fut possible de déceler le bacille de Koch, ni dans les frottis, ni dans les coupes. Aussi, devant l'insuccès des inoculations et l'absence de bacilles, ces auteurs concluent-ils que les lésions folliculaires ne sont nullement spécifiques de la tuberculose. L'argument de la négativité des inoculations pourra cependant paraître un peu fragile parce qu'on sait qu'il est des cas authentiques où malgré la présence contrôlée du bacille, les inoculations sont bien des fois restées négatives.

Dupont, d'Anvers, dans une communication à la Société anatomique assure avoir trouvé au niveau de la peau dans un nodule cutané des nodules lymphogranulomateux juxtaposés à des follicules.

Pour cet auteur la coexistence dans un nodule cutané de la lymphogranulomatose et de la tuberculose n'est guère vraisemblable, de sorte que la question se pose de savoir si la lymphogranulomatose est d'origine tuberculeuse ou si le follicule est dépourvu de spécificité, question qu'en l'absence d'inoculation l'auteur n'a pu résoudre de façon définitive. Son opinion personnelle, cependant, se rapproche de celle de Foulon et Lesbre.

Il semble donc en définitive qu'aucun des si nombreux travaux que nous avons passés en revue n'apporte d'éléments permettant d'affirmer l'étiologie tuberculeuse de la lymphogranulomatose.

OBSERVATIONS

Le groupe d'observations que nous rapportons ci-dessous et que nous devons à l'obligeance du P^r Bezançon et du D^r Weismann-Netter, nous paraît de nature à circonscrire la solution des relations de la tuberculose avec la lymphogranulomatose dans le sens tantôt de la latence du bacille de Koch, tantôt de la tuberculisation secondaire.

Nous diviserons les observations que nous rapportons ci-après en trois groupes :

Un premier groupe où il fut impossible de trouver aucune trace d'infection tuberculeuse ;

Un deuxième groupe formé de deux observations où la tuberculose se trouve décelée de manière indiscutable et où les théories de la tuberculisation secondaire et du microbisme ganglionnaire latent peuvent seules en fournir une explication rationnelle ;

Un troisième groupe formé d'une observation où toute trace de tuberculose fut impossible à déceler mais dont l'aspect clinique rappelle celui de la tuberculose ganglionnaire, et à cette observation nous adjoindrons une observation de tuberculose ganglionnaire franche en montrant les difficultés que soulève le diagnostic.

1^{er} groupe

Dans quatre cas la recherche de la tuberculose resta complètement négative. Dans chacun de ceux-ci, il s'agissait de lymphogranulomatose à forme ganglionnaire typique avec adénopathies multiples, prurit, éosinophilie, hyperleucocytose.

L'examen biopsique montra des lésions caractéristiques avec présence de cellules de Sternberg sans association de tuberculose ni anatomique, ni histologique.

Aucun bacille ne put être mis en évidence sur les coupes. Le produit de broyage des ganglions fut inoculé pour chaque cas. Cette série de recherches donna les résultats suivants :

1^o RECHERCHE DE LA TUBERCULOSE TYPE VILLEMIN :

Dans chaque cas, un animal a été sacrifié tous les mois. L'autopsie dans aucun cas ne révéla de tuberculose, on ne trouva aucune lésion tuberculeuse, aucune granulation sur les viscères.

2^o RECHERCHE DE LA TUBERCULOSE ATYPIQUE :

Pour la recherche de cette dernière, on ne s'est pas contenté de vérifier l'atteinte ou l'intégrité des viscères mais on procéda à un examen minutieux de tout le système ganglionnaire.

Les ganglions très légèrement hypertrophiés furent prélevés les uns pour coupes histologiques, les autres, pour la recherche du bacille de Koch sur frottis, d'autres enfin, pour réinoculation.

3° EXAMEN HISTOLOGIQUE :

Dans aucun cas on ne trouva de lésions histologiques tuberculeuses.

4° RECHERCHE DU BACILLE DE KOCH :

La recherche du bacille de Koch fut négative dans tous les cas.

5° RÉINOCULATION :

La réinoculation faite jusqu'à six passages successifs ne donna jamais de réponse positive.

6° ÉPREUVES TUBERCULINIQUES :

Plusieurs des animaux inoculés furent durant leur vie soumis à l'épreuve de la tuberculine, tantôt en cuti-réaction, tantôt en intra-dermo-réaction. Les réponses furent toutes négatives.

7° ESSAI DE PRODUCTION DU PHÉNOMÈNE DE KOCH :

Dans deux cas différents, on rechercha sur un total de 4 cobayes l'action de l'inoculation d'une culture virulente de bacilles de Koch.

Dans ces quatre observations, les animaux présentèrent des lésions de tuberculose caséuse banale sans que l'on ait observé le phénomène de Koch.

En résumé, dans quatre observations, il fut impossible de déceler toute trace de tuberculose sous une forme quelconque.

En l'absence du bacille acido-résistant et des lésions histologiques qu'il détermine habituellement, les procédés les plus sensibles tels que la recherche de la

tuberculose atypique du cobaye se sont montrés incapables de dépister une tuberculose même fruste.

2^e groupe

Obs. A. — M. C., 25 ans, mécanicien, entre à l'hôpital Saint-Antoine le 13 janvier 1930, envoyé par M. Solomon qui, depuis trois mois, le traite par la radiothérapie pénétrante pour des tumeurs ganglionnaires cervicales et axillaires droites. Le premier épisode pathologique remonte au mois de janvier 1929, époque à laquelle le sujet commence à ressentir une douleur dans l'épaule gauche. D'abord intermittente, provoquée par des mouvements, elle devient continue, permanente, présentant de violents paroxysmes et localisée à l'angle de l'épaule gauche.

En mars, le malade constate l'apparition d'une tumeur volumineuse de consistance très dure, douloureuse au palper. Une lassitude croissante l'oblige à quitter son métier. En juin, la tumeur a acquis le volume d'un œuf et le 17 juin, le ^{Pr} Pierre Duval ayant posé le diagnostic de sarcome de l'extrémité inférieure de l'omoplate, pratique une résection de cet os avec ablation étendue des muscles qui s'y insèrent et un curage axillaire.

L'examen histologique de la pièce n'est pas fait. Après l'opération, la douleur disparaît, l'état général s'améliore mais, en août, apparaissent des tumeurs ganglionnaires dans le groupe sus-claviculaire, ainsi que dans les groupes axillaire et sus-mammaire droits. En même temps, le prurit fait son apparition. Les adénopathies fondent sous l'action de la radiothérapie, mais d'autres groupes sont pris à leur tour. L'amaigrissement se fait rapide et le malade entre dans le service.

D'une pâleur blafarde, il est décharné, cachectique, il a perdu 12 kg. depuis le début de la maladie. A l'examen, on

constate au niveau du groupe sus-claviculaire gauche, une masse du volume d'une mandarine, dure, indolente, sans périadénite.

A l'aîne droite, on trouve également une masse, mais moins volumineuse. Au creux axillaire, il n'existe que quelques ganglions du volume d'une amande. Ceux de la chaîne cervicale et du groupe mammaire ont disparu. Le prurit est intense, généralisé, aussi bien diurne que nocturne, le corps est couvert de lésions de grattage, de papules de prurigo.

Ce prurit augmente depuis les séances de radiothérapie.

La fièvre ne fait pas défaut, elle se maintient à 38°2.

Il existe une pleurésie droite de moyenne abondance.

Le foie et la rate de volume normal, les amygdales tuméfiées, les réflexes tendineux, rotuliens et achilléens sont polycinétiques mais le réflexe cutané plantaire se fait en flexion.

Rien d'anormal aux autres appareils.

Un examen de sang le 15 janvier, donne :

Hémoglobine. . . .	85 %
Globules rouges. . .	2.800.000
Globules blancs. . .	15.800

FORMULE LEUCOCYTAIRE :

Polynucléaires	82 %
Eosinophiles.	0
Grands mononucléaires . .	3
Moyens »	13
Lymphocytes.	2

2° Une biopsie de ganglions inguinaux est également pratiquée.

3° Enfin, une thoracenthèse est faite également.

On évacue 150 grammes de liquide séro-fibrineux dont l'examen donne les résultats suivants :

Albumine. 45 gr.
Formule mixte.

4° Une radiographie du thorax après la thoracenthèse montre que les poumons sont normaux. Il n'y a pas d'adénopathie médiastine.

L'évolution est assez rapide.

La cachexie progresse, la faiblesse devient extrême.

La température après être restée continue à 38° pendant huit jours devient vite très irrégulière échappant à tout type de description elle se maintient aux environs de 39° par oscillations irrégulières montant parfois à 40° ou s'abaissant à 37°.

Le pouls, rapide, présente une légère dissociation avec la température. Il bat à 92 pour une température de 39°5.

La formule sanguine reste peu démonstrative (20 février).

Hémoglobine.	90 %
Globules rouges.	3.040.000
Globules blancs.	13.600

FORMULE LEUCOCYTAIRE :

Polynucléaires	86 %
Eosinophiles.	1
Basophiles	0
Grands mononucléaires	4
Moyens »	8
Lymphocytes.	1

Mais, c'est l'élément pleural qui devient le fait prédominant ; on est contraint à une nouvelle thoracenthèse. Le 24 mars, on retire un litre de liquide citrin. L'examen du liquide donne les résultats suivants :

Albumine.	45 gr.
Lymphocytes.	64,5
Polynucléaires	23,5

Eosinophiles.	2
Cellules endothéliales.	10

A aucun moment, on n'observe de signe de compression médiastine ; à aucun moment, on ne perçoit de signe pulmonaire.

Finalement, le malade meurt le 7 avril dans un état de cachexie lamentable, torturé par un prurit féroce qui le laisse sans repos.

I). — AUTOPSIE.

Thorax : le poumon est refoulé sur son hile par un volumineux épanchement séro-fébrineux ; à gauche, il existe une pleurésie mais beaucoup moins abondante.

Sur toute la hauteur de l'hémi-thorax droit la plèvre pariétale apparaît bosselée, mamelonnée par d'innombrables nodosités, blanchâtres, arrondies.

La plèvre viscérale est intacte ; du côté gauche, des nodosités sont développées aux dépens de la face interne du feuillet pariétal.

Les poumons sont de teinte normale. A leur surface font saillie quelques nodosités blanchâtres.

A la coupe, tous deux apparaissent criblés de nodules tuberculeux.

Le cœur est normal.

Les ganglions trachéobronchiques ne sont pas très hypertrophiés.

Tous les ganglions des chaînes aortique et iliaques sont tuméfiés, visibles. Leur taille ne dépasse pas celle d'un noyau de prune.

Le foie cyanosé pèse 1500 grammes. Un seul nodule blanchâtre fait saillie à la surface, mais, à la coupe, l'aspect de la tranche est celui d'un véritable cancer secondaire nodulaire.

Les reins sont gros.

Encéphale : à la surface interne de la dure-mère existent deux grosses nodosités identiques à celles de la plèvre.

II). — EXAMEN HISTOLOGIQUE.

a) *Examen des pièces d'autopsie.* — L'examen des fragments d'organes confirme les données fournies par l'aspect macroscopique des pièces : tuberculose miliaire et lymphogranulomatose sont associées. Dans les nodules spléniques, dans les nodules pleuraux, les lésions sont étroitement intriquées.

1° *Lésions purement lymphogranulomateuses ;*

Les ganglions trachéo-bronchiques et lombo-aortiques sont en partie ou en totalité envahis par des nodules riches en cellules de Sternberg dans lesquelles la sclérose a pris un certain développement.

2° *Lésions de tuberculose miliaire.*

La dissémination miliaire très abondante a frappé tous les organes : poumons, foie, rate, reins, myocarde, surrénales, prostate.

Ces lésions, folliculaires ou non, prédominent aux poumons, au foie, à la rate.

Aux poumons. — Les nodules miliaires qui criblent le parenchyme sont des nodules exsudatifs, centrés par une large zone de nécrose dépourvus de fibrilles collagènes. Autour de chacun d'eux existe une large zone de splénisation pulmonaire.

Les bacilles tuberculeux très nombreux dans ces nodules sont répartis suivant la topographie habituelle que nous avons toujours rencontrée en pareil cas.

Au foie. — Les nodules intra-hépatiques sont disséminés çà et là en plein lobule ou au voisinage immédiat d'un espace porte. Certains présentent une structure folliculaire épithélio-gigantocellulaire typique. D'autres plus nombreux sont constitués par une zone

de nécrose centrale entourée d'une ceinture leucocytaire et histiocytaire ; ils sont dépourvus de formations folliculaires périphériques et réalisent des nodules exsudatifs riches en bacilles, en tout point comparable histologiquement à ceux du poumon.

3° *Intrication des lésions.*

Dans les noyaux pseudo-néoplasiques de la rate, dans les nodules de la plèvre pariétale gauche, l'intrication des deux ordres de lésions est étroite.

Rate. — Les nodules spléniques sont formés d'une quantité considérable de cellules très volumineuses à contour très inégal ou irrégulier. Elles sont chromophiles centrées par un noyau bourgeonnant riche en chromatine. En somme : cellules de Sternberg.

Quelques leucocytes éosinophiles éparpillés parmi ces éléments cellulaires constituent les témoins persistants du processus « granulomateux ». Tous ces éléments sont séparés par des bandes lamellaires de collagène formant un épais réseau fibreux.

Dans ces noyaux lymphogranulomateux se voient çà et là des plages de nécrose caséuse circonscrite, intéressant aussi bien les cellules de Sternberg que les bandes de sclérose.

Autour de cette nécrose tuberculeuse se voient quelques plasmodes multinucléées du type Langhans, et il semble en certains points que tous les intermédiaires morphologiques puissent être observés entre cellule de Sternberg et cellule de Langhans.

Fait digne de remarque : les cellules épithéloïdes sont très peu nombreuses dans ces lésions tuberculeuses développées en plein tissu pathologique.

Il s'agit de follicules en quelque sorte rudimentaires constitués par une zone de caséification à la périphérie de laquelle se voient une ou deux cellules géantes très voisines des cellules de Sternberg. Ainsi

s'explique peut-être le nombre considérable de bacilles tuberculeux que l'on trouve dans ces lésions et leur diffusion même autour de la masse caséuse centrale jusque parmi les cellules lymphogranulomateuses.

Plèvre. — Les volumineux nodules blanchâtres qui tapissent la plèvre pariétale gauche se révèlent comme histologiquement constitués par les lésions du type Sternberg-Paltauf et des formations tuberculeuses.

Sur les nombreuses coupes examinées, l'intrication des deux lésions est plus frappante encore que dans la rate. Là aussi, les deux processus sont intimement unis, associés dans une atmosphère de sclérose dense ; là aussi des lésions tuberculeuses caséuses voisinent de très près avec les amas de cellules de Sternberg, parmi lesquels se trouvent de nombreux bacilles acido-résistants.

b) *Résultats de la biopsie faite en 1930.*

Le ganglion inguinal prélevé par biopsie est considérablement modifié dans sa structure normale. Dès la première vue d'ensemble, il apparaît lobulé par des bandes de collagène constituées par la trame réticulaire du ganglion considérablement épaissie. Dans les mailles du réseau fibreux ainsi formé se voient de nombreux éléments cellulaires très volumineux.

La prolifération réticulaire constitue le phénomène dominant. Les cellules sont, pour la plupart, de forme grossièrement arrondie ; quelques-unes sont vaguement polyédriques par tassement réciproque ou sont enserrées par des bandes fibreuses. Certaines ont l'aspect des histiocytes en métamorphose inflammatoire. D'autres, plus nombreuses, ont une morphologie telle qu'elles donnent à la coupe l'aspect d'une véritable tumeur maligne, d'un réticulo sarcome ; l'aspect de la tumeur de Kundrat-Paltauf. Leur protoplasma

est intensément chromophile ; ça et là, quelques figures de division cellulaire indirecte, toutes typiques.

Enfin, de place en place, des éléments cellulaires réalisent la morphologie typique de la cellule de Sternberg.

On constate, en outre, une prolifération réticulaire intense, une infiltration leucocytaire polymorphe dans laquelle abondent les polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, des lésions de panvascularite. Le groupement de tous ces éléments suivant le type de Sternberg-Paltauf permet de poser le diagnostic de lymphogranulomatose.

Le nodule prélevé dans le grand droit de l'abdomen présente des altérations identiques.

III). — INOCULATIONS.

a) *Inoculation du ganglion prélevé par biopsie.*

Chez tous les cobayes se développent dans des délais qui varient de trois à six semaines des lésions de tuberculose caséuse type Villemain, riche en bacilles acido-résistants. Il n'existe pas chez ces animaux d'autres lésions que des lésions tuberculeuses.

b) *Inoculation des pièces d'autopsie.*

Les inoculations furent pratiquées à partir de différents organes, poumon, rate, ganglion, liquide pleural et péricardique. Dans tous les cas, une tuberculose généralisée des cobayes s'ensuivit, avec présence de ganglions caséux chez les animaux, de granulations sur la rate, le tout extrêmement riche en bacilles. Quelques différences de détail s'observaient chez les différents animaux. C'est ainsi que la plupart d'entre eux ne firent pas de chancre d'inoculation ; ce sont surtout les animaux inoculés avec des produits de broyage de viscères, (poumon, rate) qui firent au contraire des lésions locales abcédées avec ouverture et fistule persistant jusqu'à la mort. C'est ainsi encore que tandis que pour la plupart des animaux, l'évolution vers la mort fut particulièrement rapide, en 3 à 4 semaines, par contre, les cobayes

ayant reçu une injection de liquide péricardique (dans lequel on avait broyé un fragment de péricarde) ne succombèrent, avec des lésions richement bacillaires et généralisées, que dans des délais ayant atteint ou dépassé 3 mois.

Mais, il ne s'agit là que de nuances, et l'inoculation confirmait la dissémination du bacille de Koch dans tout l'organisme.

En résumé, il s'agit d'un malade de 25 ans atteint de lymphogranulomatose à point de départ osseux. La maladie aboutit à la mort en quatorze mois après transformation du tableau clinique par l'apparition d'une pleurésie récidivante.

L'autopsie révéla l'existence d'une tuberculose miliaire généralisée qui avait passé complètement inaperçue, et au niveau de la plèvre et de la rate une intrication intime des lésions tuberculeuses et lymphogranulomateuses.

L'examen biopsique par contre, ne montre que des lésions lymphogranulomateuses.

L'inoculation des ganglions prélevés par biopsie a cependant tuberculisé le cobaye, ce qui advint du reste aussi après l'inoculation des pièces d'autopsie. Bref, le virus tuberculeux avait donc eu indiscutablement dans ce cas, un rôle pathogène mais qu'il est légitime, semble-t-il, de ne regarder que comme secondaire.

Obs. B. — M. Ri..., 24 ans, vient consulter pour la première fois en novembre 1929 pour un prurit qui s'accroît chaque jour depuis plusieurs semaines. A ce moment son état général est bon et l'examen complet que l'on pratique serait complètement négatif si l'on ne trouvait quelques

ganglions axillaires et cervicaux. L'examen hématologique pratiqué à ce moment révèle une polynucléose et une éosinophilie nettes et le diagnostic est immédiatement porté par la seule clinique.

On soumet alors le malade à la thérapeutique bromurée qui diminue le prurit et surtout on commence les séances de radiothérapie. Sous l'influence de ce traitement, l'état s'améliore et jusqu'en juillet 1930, l'état du malade est relativement satisfaisant. Cependant, bientôt le prurit réapparaît. Par la suite, des adénopathies apparaissent en différentes zones lorsque l'on interrompt les rayons X.

En même temps, on note des accès fébriles très irréguliers, à maximum vespéral.

L'état général jusqu'alors passable commence à empirer, l'amaigrissement progresse très rapidement. Cependant, sous l'influence de nouvelles séances de radiothérapie, son état s'améliore légèrement pour s'aggraver à nouveau un peu plus tard. L'évolution se fait ainsi par poussées qui se rapprochent à mesure que la radiothérapie perd de son efficacité.

En janvier 1931; devant l'aggravation de son état, le malade se décide à entrer à l'hôpital. L'examen révèle la présence de ganglions au niveau de toutes les chaînes ganglionnaires, ces ganglions sont durs, indolores au palper. La peau est sèche, brunâtre, café au lait. L'examen radioscopique du thorax ne révèle pas d'énormes masses ganglionnaires, la rate n'est ni palpable ni percutable; poumons et cœur semblent normaux.

L'examen hématologique révèle une formule de maladie de Hodgkin typique: leucocytose, polynucléose, et éosinophilie sont également marquées.

Globules rouges. . . .	3.800.000
Globules blancs. . . .	16.000
FORMULE LEUCOCYTAIRE :	
Polynucléaires	86

Eosinophiles.	7
Basophiles	1
Grands mononucléaires .	1
Moyens	3
Lymphocytes.	2

Du 29 janvier au 26 février, il est soigné à l'hôpital et l'on associe les séances de rayons X, le bromure de sodium et l'émulsion Lumière.

Pendant cette période, la température reste irrégulière, avec des crochets à 39°, mais l'état général s'améliore légèrement et les ganglions régressent.

Il sort de l'hôpital à la fin de février, fatigué, mais avec un état général un peu amélioré.

Très vite son état s'aggrave à nouveau, la thérapeutique devient totalement impuissante, la radiothérapie ne produit plus aucun effet. On essaie vainement des sels d'or et d'antimoine et il revient à l'hôpital en raison de l'apparition de douleurs atroces siégeant tantôt dans l'abdomen, tantôt aux membres inférieurs, où elles affectent le type radiculaire. Ces douleurs qui résistent à la morphine, alternent avec un prurit intense qui empêche le sommeil.

Vers le 20 mai surviennent des douleurs plus intenses encore, siégeant dans la région lombaire, irradiant en ceinture et vers la hanche. En même temps, la motilité diminue et en 4 ou 5 jours s'installe une paraplégie complète avec légers troubles sphinctériens et gros troubles de la sensibilité, anesthésie totale remontant dans la région lombaire jusqu'au niveau des crêtes iliaques ; exagération des réflexes, du clonus, Babinski complètent le tableau clinique.

A partir de ce moment, l'état général déjà très mauvais décline plus vite encore. La température oscille entre 38° et 39° allant parfois jusqu'à 40° pour redescendre à 37°. Des troubles intestinaux apparaissent ; diarrhée profuse, hémorragies intestinales très abondantes, alternent et viennent

précipiter l'évolution de la maladie. L'amaigrissement est considérable.

Un œdème assez étendu est apparu dans les dernières semaines ; le malade présente l'aspect émacié et le facies des néoplasiques à la dernière période.

Il meurt à la fin de décembre 1931 dans un état de cachexie extrême en ayant conservé toute sa lucidité.

I). — AUTOPSIE ET EXAMEN HISTOLOGIQUE

L'autopsie montre l'existence de *volumineuses masses ganglionnaires* mésentériques, lombaires et iliaques. Quelques ganglions hypertrophiés se voient aussi dans le médiastin. Ces ganglions sont blanchâtres, très durs et crient sous le couteau ; sur la tranche de section, ils apparaissent lobulés par des bandes de sclérose nacrée. Tous ces ganglions sont noyés et réunis dans une atmosphère dense de péri-adénite scléreuse.

Histologiquement les coupes de ganglions prélevés en différents points montrent ceux-ci envahis en quasi totalité par une sclérose dense collagéo-fibroblastique ou collagène, ou hyaline. Le groupement cellulaire de la granulomatose n'apparaît que sous forme de petits nodules peu nombreux enkystés dans la sclérose. Ils sont constitués surtout par de nombreuses cellules de Sternberg et par des plasmocytes ; quelques rares leucocytes polynucléaires s'y voient, mais pas de leucocytes éosinophiles.

C'est en somme le groupement de Paltauf-Sternberg au stade dit « dystrophique ».

Certains nodules, plus volumineux, sont avant tout constitués par une plaque de nécrose, analogue par ses caractères tinctoriaux et morphologiques à la nécrose caséuse ; parfois infiltrée de sels calcaires. Autour de cette nécrose lobulée le plus souvent d'ailleurs par des faisceaux collagènes se voient quelques cellules de Sternberg et une infiltration discrète lympho-plasmatique. Nulle part nous n'avons

observé de cellules épithélioïdes ou géantes capables de réaliser le groupement histologique même rudimentaire de l'inflammation tuberculeuse.

Tous les ganglions prélevés à l'autopsie et examinés histologiquement se présentent avec ces caractères. En aucun d'eux, nous n'avons pu trouver de lésions de granulomatose qui paraissant récentes ou en pleine activité, qui ne soient pas noyées dans une sclérose dense.

Dans aucun viscère non plus nous n'avons pu trouver de lésions importantes ou actives de granulomatose. Les poumons, les reins, le foie, la rate, le tube digestif, le pancréas se sont révélés à cet égard intacts tant à l'examen macroscopique que sur les coupes histologiques nombreuses que nous avons pratiquées de ces divers organes. Nulle part non plus nous n'avons pu observer d'images histologiques de la tuberculose.

Ce n'est que dans le rachis, en deux points, au niveau de la VI^e dorsale et au niveau de la II^e lombaire que nous avons constaté des lésions importantes de lymphogranulomatose. Les lésions dorsales sont beaucoup plus accentuées que les lésions lombaires. Il s'agit en l'un comme en l'autre point de lésions vertébrales et méningées associées. Le processus granulomateux réalise ici une véritable pachyméningite, prédominant au contact du foyer osseux, mais laissant intact l'espace sous-arachnoïdien, les méninges molles et la moelle. Seules les racines, comprimées dans le trou de conjugaison et dans leur passage dure-mérien présentent histologiquement quelques lésions discrètes portant surtout sur les gaines de myéline. Les lésions méningées comme les lésions osseuses réalisent le groupement typique de Sternberg-Paltauf avec les caractères particuliers propres à leur localisation osseuse et dure-mérienne.

Mais le fait le plus frappant peut-être que nous a révélé l'autopsie de ce sujet est l'existence d'un processus d'amylose très considérable.

Le foie réalise macroscopiquement l'aspect typique du foie lardacé. Très volumineux, dur, de coloration chamois, il apparaît histologiquement envahi par une dégénérescence amyloïde très abondante, laquelle présente les colorations métachromatiques habituelles après coloration par le violet de Paris, le vert de méthyle, le rouge Congo.

Ce processus d'amylose se retrouve avec tous ses caractères typiques dans la rate, dans les surrénales, et, d'une manière plus discrète dans les reins et dans le pancréas.

II). — INOCULATIONS.

a) *Inoculation des ganglions biopsiés.*

En 1929, l'inoculation faite à 4 cobayes de la moitié d'un ganglion cervical retiré par biopsie provoqua la tuberculisation et la mort des quatre animaux en cinq à six semaines.

L'autre moitié du ganglion examiné histologiquement montra les lésions caractéristiques de la lymphogranulomatose sans aucune association de lésions tuberculeuses.

En 1930, une nouvelle biopsie d'un ganglion cervical donna un résultat exactement semblable à celui de 1929. L'inoculation au cobaye ne donna aucun résultat.

De 1930 à 1931 un très grand nombre d'inoculations furent pratiquées avec les ganglions les plus divers et jamais il ne fut possible à aucun moment d'obtenir la tuberculisation des animaux.

b) *Inoculation des pièces d'autopsie.*

Toutes les inoculations faites avec les différentes pièces à un grand nombre de cobayes furent négatives.

En résumé, il s'agit d'un malade atteint de lymphogranulomatose typique. La maladie aboutit à la mort en deux ans. Dans les derniers mois le malade présentait une paraplégie complète et le malade succomba

dans un état de cachexie extrême. L'examen biopsique montra des lésions lymphogranulomateuses.

L'inoculation d'un ganglion prélevé par biopsie en 1929 tuberculisa le cobaye. Depuis ce moment jusqu'à la mort du malade, malgré de très nombreuses inoculations, on ne put obtenir une inoculation positive.

L'autopsie révéla l'existence d'une lymphogranulomateuse, mais il fut impossible de trouver trace, même discrète, du groupement histologique de l'inflammation tuberculeuse.

Les inoculations faites avec des fragments de pièces d'autopsie furent toutes négatives.

III^e groupe

Un troisième groupe d'observations nous paraît encore particulièrement apte à invalider la théorie de l'étiologie tuberculeuse de la maladie.

Il s'agit, en l'espèce, de deux cas, l'un granulomateux, l'autre tuberculeux entièrement superposables au point de vue clinique et dans lesquels seuls les examens biologiques et biopsique permirent de faire le diagnostic.

Obs. A. — M. B., 25 ans, mécanicien, vient consulter le Dr Weismann-Netter à l'hôpital Saint-Antoine pour une masse apparue depuis trois ou quatre mois dans la région sus-claviculaire droite.

Depuis cette apparition, le malade présente des accès fébriles irréguliers dans leur apparition et dans leur inten-

sité, des sueurs nocturnes et un amaigrissement peu important. Dans l'ensemble un bon état général.

A l'interrogatoire, on note qu'à l'âge de 17 ans, il aurait été opéré de l'appendicite pour des accès fébriles et des troubles digestifs.

Ces symptômes auraient réapparu deux mois environ après l'intervention, mais cessèrent rapidement.

Pendant six ans, le malade ne présenta plus aucune manifestation pathologique.

Il y a un an environ, il présenta de nouveau, à intervalles irréguliers, de légers accès fébriles, puis des ganglions qui, traités par les rayons ultra-violets régressèrent, mais ne disparurent pas.

En novembre 1931, le processus ganglionnaire augmente et la température devient plus élevée. En même temps, le malade qui présente une anorexie complète a maigri de 5 kg. en quelques semaines.

Il ne présente aucun signe fonctionnel.

La température, à ce moment, s'élève à 39° le soir et est le matin tantôt normale, tantôt aux environs de 38°.

La nuit, le malade se plaint de sueurs nocturnes intenses.

A l'examen, on constate dans la région sus-claviculaire droite une masse allongée du volume d'un œuf, complètement indolore au palper.

La peau est normale à son niveau et se mobilise facilement sur elle.

Elle est plus difficilement mobilisable sur le plan profond.

La région sus-claviculaire gauche est complètement normale.

Un examen complet de toutes les chaînes ganglionnaires ne permet pas de déceler un seul ganglion perceptible.

La radioscopie du thorax montre un médiastin normal sans aucune masse ganglionnaire.

Poumons, cœur et foie sont normaux.

La rate n'est ni perceptible, ni palpable.

Examen hématologique.

Globules rouges. . . .	4.200.000
Globules blancs. . . .	5.800
Hémoglobine	85 %

FORMULE LEUCOCYTAIRE :

Polynucléaires	73
Grands mononucléaires .	3
Moyens » .	9
Lymphocytes	3
Eosinophiles.	6
Myélocytes	0
Formes de transition . .	6

Cuti-réaction faite le 25 novembre complètement négative.

Réaction de Vernes résorcine 71.

Réaction de Bordet-Wassermann, négative.

La biopsie donna les résultats suivants :

Image histologique typique d'une lymphogranulomatose du type Paltauf-Sternberg, dans laquelle prédomine la prolifération réticulaire et l'augmentation de volume des cellules du réticulum qui prennent, pour la plupart, la morphologie des cellules dites de Sternberg.

INOCULATION :

Les inoculations faites à deux cobayes d'un fragment du ganglion biopsié furent entièrement négatives. Les cobayes ne présentèrent aucune manifestation pathologique.

En résumé, malade de 25 ans ayant un excellent état général venant consulter pour une masse ganglionnaire sus-claviculaire droite apparue il y a un an, s'accompagnant de légers accès fébriles, et ayant regressé sous

l'influence des rayons ultra-violets. Il ne présente aucun signe fonctionnel, se plaint de sueurs nocturnes et présente des accès fébriles. A l'examen une seule masse ganglionnaire sus-claviculaire droite.

Le médiastin est normal.

Formule sanguine : 5.800 globules blancs.

Formule leucocytaire : polynucléaire 73 %, éosinophiles 6 %.

Cuti-réaction complètement négative.

Réaction de Vernes-résorcine 71.

L'examen biopsique révèle les images caractéristiques d'une lymphogranulomatose type.

De cette observation, il nous faut rapprocher l'observation suivante de tuberculose ganglionnaire :

Obs. B. — Mlle C., 22 ans, dactylographe, vient consulter le Dr Weismann-Netter à l'hôpital Saint-Antoine pour une tuméfaction qu'elle a constatée au niveau du cou.

Cette tuméfaction serait apparue vers le 15 octobre 1931, mais très peu importante, ne s'accompagnant d'aucun signe fonctionnel, elle n'a pas inquiété la malade.

En décembre, devant l'augmentation progressive de la tuméfaction, celle-ci consulte un médecin.

Vers le 15 décembre, elle se rend à la Maternité de l'hôpital Saint-Antoine pour une grossesse de 2 mois environ. Elle nous est alors envoyée.

L'interrogatoire de cette malade ne révèle absolument aucun antécédent pathologique personnel. Ses antécédents familiaux sont également négatifs.

Le seul symptôme que présente alors la malade est la tuméfaction cervicale ; elle ne présente pas de prurit, aucun signe fonctionnel pulmonaire. Cependant, il faut noter que

depuis quelques semaines, la malade se plaint d'un léger degré de dyspnée, sans cornage, mais accompagnée d'une sensation de corps étranger dans le larynx. La température, normale le matin, s'élève parfois le soir à 38°.

A l'examen, on trouve dans la région sus-claviculaire droite une tuméfaction ovalaire, allongée en bas et en dedans, du volume d'un œuf environ.

Elle apparaît lisse et régulière au palper, complètement indolente, avec une consistance élastique. A son pôle postéro-inférieur, on trouve, lui adhérent, un petit ganglion arrondi.

La tumeur est mobile sous la peau, mais difficilement mobilisable sur les plans profonds.

La région sus-claviculaire gauche est complètement normale.

On ne trouve pas de ganglions sous-mentaux, ni sous-maxillaires, mais, dans les deux creux axillaires, on note quelques petits ganglions durs, réguliers, indolores.

Aucun autre ganglion n'est perceptible.

Poumons. — L'examen des poumons est presque entièrement négatif. Sonorité, vibrations et respiration sont absolument normales dans les deux champs pulmonaires.

Au niveau des espaces interscapulo-vertébraux, on note un peu de bronchophonie.

Cœur. — L'examen est complètement négatif.

Foie. — Le bord supérieur est abaissé au-dessous de la 5^e côte, le bord inférieur dépasse à peine le rebord costal.

La rate est absolument normale.

Le 25 janvier, on pratique une cuti-réaction *qui est très positive.*

Examen hématologique.

Globules rouges.	. . .	4.500.000
Globules blancs.	. . .	12.000

FORMULE LEUCOCYTAIRE :

Polynucléaires	80
Grands mononucléaires	2
Moyens	5
Lymphocytes.	12
Eosinophiles.	1
Urée sanguine	0,20

Réaction de Bordet-Wassermann, négative.

Réaction de Vernes-résorcine, 31.

Le 2 février on pratique *un examen biopsique*.

Après incision des téguments, on trouve une masse élastique formée de plusieurs ganglions qui sont difficiles à dissocier.

Leur incision ramène du pus séro-grumeleux.

L'examen du pus ne révèle pas la présence de bacilles de Koch. L'examen anatomopathologique des ganglions ne permet pas un diagnostic ferme. On conclut, cependant, à la probabilité d'une lésion tuberculeuse.

Inoculation.

Quatre cobayes sont inoculés, deux avec du pus, deux avec un fragment de ganglion. Les quatre cobayes furent tuberculisés et dans les frottis faits avec du pus provenant de ganglions lombaires des cobayes, on obtint des bacilles de Koch granuleux.

En résumé, jeune femme de 22 ans, venant consulter pour une masse ganglionnaire cervicale *monosymptomatique*.

Formule sanguine avec forte leucocytose et polynucléose.

Cuti-réaction très positive.

Réaction de Vernes-résorcine 31.

La biopsie et les inoculations permettent le diagnostic de tuberculose ganglionnaire.

DISCUSSION

En résumé, dans les différentes observations qu'il nous a été donné de suivre, cinq fois sur sept, nous n'avons décelé aucune manifestation nous conduisant à en déduire une participation tuberculeuse.

Cinq cas négatifs sont indiscutablement insuffisants dans une question aussi controversée pour édifier des conclusions formelles, mais il est indiscutable qu'ils apportent à l'indépendance étiologique de la lymphogranulomatose vis-à-vis de la tuberculose un argument des plus solides car la tuberculose ne peut pas y être discutée même à titre de simple hypothèse.

Les deux cas où la tuberculose est entrée en scène (groupe 2) se laissent parfaitement expliquer, soit par la théorie de la tuberculisation secondaire, soit par celle du microbismeganglionnaire latent, sans qu'il soit nécessaire d'invoquer la tuberculose à l'origine.

En effet dans l'observation A (p. 38) que nous avons rapportée plus haut, cliniquement la maladie subit une transformation évolutive considérable dans les derniers mois, transformations qu'explique très naturellement le développement de la tuberculose miliaire géné-

ralisée constatée à l'autopsie. En outre, anatomiquement, l'examen des pièces en décelant l'intrication des deux genres de lésions n'empêche pas de reconnaître la dualité des aspects morphologiques.

Les lésions lymphogranulomateuses apparaissent d'ailleurs comme anciennes, ainsi que le montre l'importance des éléments de sclérose ; les lésions tuberculeuses, au contraire, apparaissent du point de vue histologiques comme des lésions récentes.

Enfin, les éléments qui constituent des lésions tuberculeuses font partie d'un groupement histologique auquel ne participent point les cellules de Sternberg.

Dans ce cas clinique, un certain nombre d'éléments nous font donc pencher plutôt vers l'*hypothèse de l'association* secondaire des deux lésions que vers celle de l'étiologie tuberculeuse de la lymphogranulomatose.

Cette hypothèse correspond à des faits qu'il n'est pas exceptionnel de rencontrer au cours de l'évolution de processus morbides ganglionnaires. C'est ainsi par exemple que Gilbert et P. E. Weil en 1903 dans un cas de lymphosarcomatose ont pu déceler des lésions tuberculeuses qu'ils ont sans hésitation considérées comme secondaires, que Claude, la même année, a obtenu des inoculations positives avec des ganglions cancéreux et enfin que Fraenkel et Much ont communiqué des résultats analogues avec des ganglions provenant de deux cas de lymphosarcomatose.

La tuberculisation ganglionnaire peut même se produire dans la leucémie myéloïde comme l'ont montré Bezançon et P. E. Weil. Et aujourd'hui le nombre de

cas où l'on a observé la tuberculisation des ganglions au cours de la leucémie est assez élevé pour que certains auteurs aient même été jusqu'à attribuer à la leucémie une origine tuberculeuse.

Au demeurant, il n'est pas surprenant de constater cette complication au cours d'affections qui frappent gravement les organes hématopoïétiques si fréquemment porteurs de bacilles de Koch.

La gravité de ces maladies, l'atteinte profonde de l'état général qu'elles provoquent, suffisent d'ailleurs à expliquer la moindre résistance du malade à l'infection tuberculeuse.

Rien n'est plus vraisemblable que toutes ces affections et par conséquent, la lymphogranulomatose entre autres, ne puissent modifier la virulence du bacille tuberculeux, en favoriser l'essaimage et modifier les réactions de défense des tissus.

Bien qu'une conclusion définitive soit néanmoins encore impossible, la fréquence des modifications cliniques à la phase terminale d'une lymphogranulomatose, la découverte à l'autopsie d'une éruption tuberculeuse généralisée demeurée inconnue, la fréquence de la tuberculisation au cours d'autres maladies frappant les organes hématopoïétiques, enfin, le fait que les éléments qui constituent les lésions tuberculeuses font partie d'un groupement étiologique auquel ne participent point les cellules du type Sternberg nous paraissent de sérieux arguments pour soutenir que dans un certain nombre de cas la tuberculose n'est qu'une complication terminale de la lymphogranulo-

matose. Il est fort vraisemblable que les faits où tuberculose et lymphogranulomatose sont apparus associées doivent souvent trouver leur explication dans cette théorie de la tuberculisation secondaire.

L'observation B (p. 46), nous paraît aussi peu favorable à la théorie de l'étiologie tuberculeuse et s'expliquer fort bien par le *microbisme ganglionnaire latent*.

En effet, comment admettre que le virus tuberculeux qui se révèle en 1929 cesse de manifester son existence après un et deux ans avec les progrès de la maladie? La clinique et l'autopsie montrent une propagation au système nerveux et cependant les méninges, pourtant si sensibles à l'infection tuberculeuse, ne présentent aucune trace de tuberculose.

Aucun organe, du reste, ne révèle la moindre trace de tuberculose. Qu'il se soit agi dans ce cas de microbisme ganglionnaire latent, cela n'est nullement contradictoire avec les faits.

On peut en effet très légitimement supposer que le ganglion inoculé en 1929 ait vraisemblablement contenu quelques bacilles et que les ganglions inoculés ultérieurement, siège de lésions déjà plus anciennes n'en aient point contenu.

Cette hypothèse expliquerait du même coup les résultats négatifs de l'autopsie.

Au reste, la théorie du microbisme ganglionnaire latent est déjà fort ancienne. Bartel, en 1905, avait montré que le bacille de Koch peut séjourner dans les ganglions

lymphatiques sans y provoquer de lésions folliculaires typiques et même sans y révéler sa présence. Le fait a été confirmé par Beitzke en 1912 et Pizzini, Northrup, Loomis ont décelé la présence de bacilles de Koch dans des territoires ganglionnaires normaux. Récemment Askanasy, de Genève, explique la tuberculisation d'un singe inoculé avec du matériel lymphogranulomateux pur, par cette théorie. Enfin, on a trouvé le bacille de Koch dans des ganglions déjà atteints par d'autres processus pathologiques, notamment dans les ganglions néoplasiques.

Il n'est donc nullement interdit de penser que des bacilles puissent séjourner dans des ganglions que vient envahir la lymphogranulomatose.

Des observations du troisième groupe, il nous faut insister surtout sur la difficulté du diagnostic. Les résultats un peu paradoxaux de l'examen hématologique n'aidèrent pas, en effet, à résoudre le problème ; seuls les examens biologiques et biopsiques nous apportèrent la solution définitive.

Aussi croyons-nous pouvoir en tirer un triple enseignement :

a) tout d'abord que malgré une identité dans les phénomènes cliniques, une énorme différence des résultats histologiques et biologiques écartent la possibilité d'un même agent causal ;

b) ensuite, qu'une semblable identité clinique ne devant pas être exceptionnelle, un certain nombre de cas présumés cliniquement comme lymphogranulomatose

ont dû n'être simplement que des adénopathies tuberculeuses. Et l'on comprend ainsi comment quelques erreurs ont pu se glisser dans les cas publiés où les inoculations furent toujours positives. La révision de ces faits diminuerait sans doute encore le nombre déjà restreint des résultats positifs obtenus par inoculation de soi-disant produits granulomateux ;

c) enfin, qu'il y a de sérieuses probabilités en faveur de l'existence d'un syndrome biologique propre de la lymphogranulomatose. On voit, en effet, à la lumière des deux cas exposés : 1° que la cuti-réaction fut positive dans le cas de tuberculose, négative dans l'autre ; 2° que l'épreuve de la résorsine donna 71 dans la lymphogranulomatose, 35 seulement dans le cas de tuberculose.

En conformité avec d'autres observations, ces résultats permettent de se demander comme l'écrit le Dr Weismann-Netter « si le syndrome biologique caractérisé par la négativité de la cuti-réaction, à la tuberculine, la négativité habituelle des réactions de fixation aux antigènes tuberculeux, le chiffre élevé de positivité de la réaction de Vernes à la résorcine, ne constituent pas un syndrome constant dans la lymphogranulomatose et ne pourrait pas servir à étayer le diagnostic ».

Si, enfin, ce syndrome biologique s'avérait comme la règle, nous y rencontrerions évidemment un nouvel argument en faveur de l'indépendance de la lymphogranulomatose et de la tuberculose.

Enfin, la constance de la négativité de la cuti-réaction

au cours de la lymphogranulomatose pose un problème que définit ainsi le Dr Weismann-Netter.

« On serait en effet tenté de conclure de cette négativité que la lymphogranulomatose est une affection anergisante, et d'attribuer à cette anergie la surinfection tuberculeuse si remarquablement fréquente. Cette hypothèse nous paraît cependant facilement attaquable. La persistance de l'intradermo-réaction ne permet pas de croire à la totale défaillance de l'immunité. On pourrait se demander à meilleur droit si la négativité de la cuti-réaction ne serait pas subordonnée à des modifications purement tissulaires, proprement épidermiques. Le prurit, signe capital de l'affection, n'est-il pas l'extériorisation clinique d'un conflit dont nous ignorons les antagonistes, mais dont le siège est l'épiderme ? »

En résumé, des quelques observations qui précèdent, il nous semble se dégager que la lymphogranulomatose est une affection indépendante sans aucun lien avec la tuberculose.



Il nous reste à examiner si dans les travaux antérieurs qui ont été largement exposés plus haut, il ne se rencontre pas d'arguments cliniques, bactériologiques ou expérimentaux susceptibles de porter gravement atteinte à notre manière de voir.

En dehors des considérations cliniques qui ont amené

Sternberg et après lui quelques autres auteurs à fonder sur la coïncidence fréquente de la tuberculose et de la lymphogranulomatose, une théorie tuberculeuse de cette dernière affection, nous avons vu que l'examen bactériologique avait permis la découverte dans les pièces d'autopsie de formes granuleuses de Much et de bacilles qui ne se différenciaient que mal du bacille de Koch. Nous avons vu aussi que l'inoculation de produits lymphogranulomateux purs avait provoqué la tuberculisation d'un certain nombre d'animaux ou même, plus exceptionnellement, la formation de lésions lymphogranulomateuses associées à des lésions tuberculeuses, et enfin, que l'inoculation de culture pure de bacilles ou de virus filtrants aurait provoqué la formation de lésions caractéristiques de la maladie. Il nous faut encore rappeler que l'inoculation de bacilles de Koch à un cobaye inoculé préalablement avec des produits lymphogranulomateux aurait déterminé l'apparition d'un phénomène de Koch typique.

A) *L'argument clinique* ne saurait nous arrêter.

Le fait que Sternberg ait été frappé de la fréquence de l'association des lésions tuberculeuses et lymphogranulomateuses au point de ne pouvoir admettre en cela qu'une simple coïncidence ne constitue, en effet, qu'une présomption statistique et nullement la démonstration d'une relation causale.

La fréquence de cette association a du reste été maintes fois discutée.

Fraenkel et Much en 1910, Ceelen et Rabinowitsch la contestent en la considérant comme exceptionnelle.

Ziegler, en 1911, indique le chiffre de 25 % pour ses malades morts de tuberculose et explique l'écllosion de cette complication par la disparition des défenses réticulo endothéliales.

Sur 29 observations de lymphogranulomatose. Terplan et Mittelbach trouvent huit fois seulement des lésions tuberculeuses. Pour Lemon le pourcentage de la tuberculose au cours de la lymphogranulomatose ne serait pas plus élevé qu'au cours de nombreuses autres maladies.

Au surplus, on connaît des cas de préexistence de la tuberculose. Chez la malade de Marchal par exemple, le sujet lymphogranulomateux était depuis longtemps porteur de lésions tuberculeuses, et c'est un cas analogue qu'a rapporté Cordier d'une malade chez laquelle la lymphogranulomatose se développa au cours d'une tuberculose pulmonaire pour laquelle elle était traitée depuis plus d'un an.

Que la tuberculose puisse, ici comme ailleurs, survenir comme complication et surtout comme complication terminale cela n'est pas douteux, et c'est là ce qui vraisemblablement est advenu dans le cas (obs. B) que nous avons rapporté, comme aussi dans ceux de Feissinger où une méningite tuberculeuse emporta la malade et de Léon Bernard où une pleurésie vint compliquer l'évolution de la maladie.

B) *Les recherches bactériologiques* n'ont donné que des résultats très fragiles.

On a trouvé tantôt des formes granuleuses, tantôt des bacilles gram-positifs dont du reste on a donné de si

multiples interprétations, tantôt enfin, la recherche resta complètement négative. Non moins discuté d'ailleurs a été le rôle étiologique de ces bâtonnets. Bunting et Yates n'ont-ils pas également trouvé des bacilles qu'ils rapprochèrent du bacille de Fraenkel et Much.

C) *La tuberculisation des cobayes après inoculation de produits lymphogranulomateux* a constitué l'un des arguments principaux des adeptes de l'étiologie tuberculeuse.

Bien faible est cependant la proportion des résultats positifs. On peut l'évaluer à environ 50 % des cas publiés et elle serait sans doute très inférieure si l'on tenait compte des multiples cas négatifs que les auteurs n'ont pas cru nécessaire de publier.

Il est vrai que les partisans de l'étiologie tuberculeuse objectent que la rareté des résultats ne fait pas obstacle à la théorie, car les bacilles tuberculeux sont toujours en très petit nombre dans la lymphogranulomatose et d'autre part, ne rencontre-t-on pas souvent en pratique journalière, des cas authentiquement tuberculeux où les inoculations ne se révèlent positives qu'après de nombreuses épreuves négatives ?

Cependant les résultats positifs ne sont-ils pas vraiment en trop petit nombre pour étayer la théorie de la lymphogranulomatose tuberculeuse, d'autant que se mêlent vraisemblablement dans les cas publiés nombre de cas suspects quant à leur pureté et à leur identité ?

Le seul moyen d'expliquer la rareté relative des inoculations positives est d'invoquer le microbisme ganglionnaire latent.

D'ailleurs, ce microbisme latent des ganglions lymphatiques s'observe non seulement vis-à-vis du bacille de Koch, mais encore vis-à-vis de tous les autres agents microbiens. C'est ainsi par exemple, que Foulon et Lesbre ont isolé, à partir de ganglions granulomateux, un virus streptococcique ; c'est sans doute également ainsi que s'explique qu'on y ait rencontré des germes diphtéroïdes.

D) *L'inoculation de produits lymphogranulomateux provoquant en même temps la formation de lésions lymphogranulomateuses et de lésions tuberculeuses* ne peut être soutenue comme un argument en faveur de la théorie tuberculeuse.

Il n'est en effet nullement impossible que l'on ait inoculé en même temps deux germes différents. On n'a du reste jamais constaté l'intrication des lésions produites, mais leur juxtaposition.

E) Nous ne discuterons pas le dernier argument invoqué par Faure-Beaulieu et Mlle Brun basé sur *la production du phénomène de Koch*. Il est en effet encore trop récent pour avoir permis de nombreuses recherches de contrôle.

F) Le seul argument qui pourrait présenter un caractère décisif serait *la réalisation de lésions lymphogranulomateuses vraies par inoculation de cultures pures de bacilles ou de virus tuberculeux filtrants*.

Mais, les expériences qui ont été faites à cette fin n'ont donné que bien peu de résultats positifs.

En effet, bien souvent, on fait état comme Lichtenstein de lésions rappelant celles de la lymphogranulo-

matose ou de cellules rappelant celles de Sternberg ou encore de lésions « que l'on considère comme lésions de début de la maladie », interprétations diverses qui manquent de valeur démonstrative.

On sait du reste que du tissu de type Hodgkinien a pu être observé chez les cobayes atteints d'affections chroniques.

Enfin, les expériences de Martinolli avec le virus tuberculeux filtrant sont restées uniques et n'ont pu être vérifiées par celles de Favre.

En résumé, trop d'objections s'élèvent contre les arguments présentés pour pouvoir soutenir scientifiquement le rôle du bacille de Koch dans l'étiologie de la maladie.

En admettant même la nature tuberculeuse de la lymphogranulomatose, comment d'ailleurs pourrait-on expliquer que le bacille de Koch engendre des lésions aussi graves, plus graves que dans n'importe quelle forme de tuberculose, tout en laissant si peu de traces de lui-même?

Les partisans de l'étiologie tuberculeuse répondront qu'il s'agit d'une forme atténuée du bacille de Koch, forme dont, il est vrai, l'existence est fort possible puisque l'acide lactique inversement peut réactiver sa virulence et que d'autre part le nombre en est très petit, ce qui explique l'insuccès fréquent de sa recherche.

Le mécanisme de la pénétration du bacille dans un système lymphatique déterminé à tendance hyperplasique serait celui-ci : un bacille atténué atteindrait le

tissu lymphatique, celui-ci réagirait, atténuerait encore la virulence du bacille, puis serait envahi et les lésions se constitueraient.

Il peut arriver que, pour une raison inconnue, les bacilles retrouvent leur virulence : c'est alors une éruption miliaire tuberculeuse ou de graves lésions tuberculeuses dans un organe que l'on découvre à l'autopsie.

Il est à peine besoin de faire remarquer tout ce que cette explication pathogénique contient d'incertain et d'artificiel.

Sa grande faiblesse est d'attribuer, sans souci de la contradiction biologique, à un bacille atténué des lésions notoirement aussi graves que celles de la maladie de Hodgkin. Invoquer ensuite une constitution particulière favorisant le tissu lymphatique rentre dans le domaine de l'hypothèse pure.

Et enfin, l'exemple, tant de fois répété du *lupus*, se heurte à l'objection que cette dernière affection, à évolution totalement dissemblable et habituellement localisée, ne présente guère de point de comparaison avec la lymphogranulomatose.

CONCLUSIONS

I. — Il ressort de la discussion qui précède que malgré les innombrables travaux qu'a suscités le problème étiologique de la lymphogranulomatose, aucun d'entre eux ne nous apporte encore une solution vraiment satisfaisante.

II. — Malgré un mouvement d'opinion assez étendu en faveur de l'origine tuberculeuse et qui a cherché son point d'appui dans des faits cliniques et des résultats expérimentaux, il n'a pas été possible de découvrir dans ces derniers des arguments suffisamment probants pour concevoir la lymphogranulomatose comme une forme de tuberculose, théorie d'ailleurs déjà démentie par toute l'évolution clinique de la maladie.

III. — Les résultats positifs de l'expérimentation sont susceptibles quant à présent de trouver une explication rationnelle dans les théories du microbisme ganglionnaire latent et de la tuberculisation secondaire.

IV. — Dans l'état actuel de nos connaissances et jusqu'à ce qu'il nous ait été donné de découvrir l'agent

causal, nous devons nous borner à envisager la lymphogranulomatose comme un processus pathologique ganglionnaire indépendant de nature encore indéterminée.

Vu, le Doyen
BALTHAZARD.

Vu, le Président de la thèse,
F. BEZANÇON.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

ARNDT. — Beitrag zur Kenntniss des lymphogranulom der Haut (*Virch. Arch.*, 209, 1912, p. 432).

AUBERTIN et DESTOUCHES. — Un cas de lymphogranulomatose avec intégrité de la rate (*Société Méd. des Hôp.*, novembre 1927).

AUBERTIN et Robert LÉVY. — La maladie de Hodgkin (*Journal Médical Français*, janvier 1928).

BARTEL. — Lymphatisches System und tuberculöse infection (*Wiener Kl. W.*, 1905, p. 881).

BAUMGARTEN. — Über das Verhältniss der Lymphogranulomatose zur Tuberculose (*Münchn Med Woch.*, 1914, p. 1545).

BEITZKE. — Verhandl der deutschen pathol. Ges., 1912, p 100.

BENDA. — Zur histologie der pseudo-leukämischen Geschwulste (*Verhandl. der deutschen pathol. Ges.*, Berlin, 1904, p. 123).

LÉON BERNARD, COSTE et LAMY. — Granulomatose maligne à forme pleurale et tuberculose ganglio-splénique (*Soc. Méd. des Hôp.*, 8 février 1929).

BEZANÇON et CLERC. — Lymphadénome métatypique du médiastin antérieur (*Soc. Anat. de Paris*, juin 1898).

BEZANÇON et GRIFFON. — Lymphadénome ganglionnaire métatypique (*Soc. Anat. de Paris*, juin 1899).

BEZANÇON et LABBÉ. — Essais sur l'anatomie pathologique

et la pathogénie du lymphadénome ganglionnaire (*Congrès de Méd. de Lille*, 1899).

BESANÇON, DURUY, DELARUE et FOUQUET. — Etude anatomo-clinique d'un cas de lymphogranulomatose maligne. Intrication des lésions granulomateuses et des lésions tuberculeuses (*Soc. Méd. des Hôp.*, 13 juin 1930).

BESANÇON, WEISMANN-NETTER, OUMANSKY et DELARUE. — Contribution à l'étude expérimentale de la lymphogranulomatose (*Soc. Méd. des Hôp.*, 13 juin 1930).

BESANÇON, WEISMANN-NETTER, OUMANSKY et DELARUE. — Lymphogranulomatose et tuberculose (*Annales d'anatomie pathologique*, octobre 1931, p. 956).

BOIDIN et HAMBURGER. — Granulomatose à début pleural à forme pseudo-tuberculeuse (*Soc. Méd. des Hôp.*, mai 1928).

BRUN (Mlle). — Reproduction expérimentale des lésions de la maladie de Hodgkin (*Arch. des Maladies du Cœur*, octobre 1929).

BUNTING et YATES. — An etiologic study of Hodgkins disease (*Journal of American medical Association*, vol. LXIII, 1914, p. 516).

BUNTING et YATES. — Cultural result in Hodgkin disease (*Arch. int. de Med.*, 1930, vol. XII, p. 236).

CEELEN et RABINOWITSCH. — Zeitschrift fur Tuberculose, vol. XXVII, p. 175, 1917).

CHEVALIER et BERNARD. — La maladie de Hodgkin (Masson, 1931).

COYON et Mlle BRUN. — Reproduction expérimentale des lésions de la maladie de Hodgkin (*Soc. Méd. des Hôp.*, janvier 1929).

COLRAT. — L'anémie éosinophilique prurigène (*Thèse de Lyon*, 1921).

CORDIER et CROIZAT. — Adénie éosinophilique prurigène et tuberculose (*Journal de Méd. de Lyon*, 20 décembre 1930).

DALLA VOLTA. — Questioni etiopathogenetici del granuloma maligno. (*Arch. di Pathol. e Clin. Med.* 1925, fasc. 5).

DALLA VOLTA et PATRIZZI. — Lymphogranulomatosis maligna (1929, Milan, Vallardi, édit.).

DIETRICH. — Über pseudoleukämische lymphogranulomatose (*Folia Haemat.*, 1912, vol. XIII).

DUPONT. — Lymphogranulomatose maligne. Coexist. de formations lymphogranulomateuses atypiques et de nodules tuberculeux (*Ann. d'anatomie pathologique*, octobre 1931, p. 929).

FABIAN. — Zur Kenntniss des malignen granuloms (*Arch. f. klin. chir.*, t. XCI, 1910, p. 3117).

FAURE-BEAULIEU et BRUN (Mlle). — Nouvelles recherches expérimentales sur la lymphogranulomatose maligne (*Soc. Méd. des Hôp.*, 11 juillet 1930).

FAURE-BEAULIEU et BRUN (Mlle). — Annales d'Anatomie pathol., octobre 1931).

FAVRE et COLRAT. — Adénie éosinophilique prurigène et pseudocancer des ganglions lymphatiques (*Paris Médical*, 1925, p. 177).

FAVRE et CROIZAT. — Caractères généraux de la granulomatose maligne tirés de son étude anatomo clinique (*Annales d'An. path.*, octobre 1931, p. 858).

FERRARI et COMMIGNOTTI. — Zur Kenntniss der eingenartigen unter dem Bilde der pseudo-leukämie verlaufenden Tuberculose (*Wiener Klinische Rundschau*, 1900, p. 1035).

FISSINGER et CATTAN. — A propos de l'association de la lymphogranulomatose maligne et de la tuberculose (*Soc. méd. des Hôp.*, 18 mai 1928).

FOULON et LESBRÉ. — Quelques études expérimentales sur la lymphogranulomatose (*Annales d'Anat. path.*, 1931, n° 5, p. 477).

FRAENKEL et MUCH. — Über die Hodgkinsche Krankheit insbesondere der Ätiologie (*Zeitschrift für Hygiene*, 67, 1910, p. 99).

FRAENKEL et MUCH. — Weitere Untersuchungen über Lymphogranulom (*Zeitschrift für Hygiene und infections Krankheiten*, 1923, v. XCIX).

GILBERT et P. E. WEIL. — De la tuberculisation secondaire des ganglions néoplasiques (*Arch. de Méd. expér. et d'Anat. path.*, mai 1903).

GRAND-CLAUDE, LESBRE et FOULON. — Présences de formes filtrantes et streptococcique dans les ganglions lymphogranulomateux (*C. R. S. Biologie*, Paris, octobre 1930, t. III, p. 206).

GUGGENHEIM. — De la lymphogranulomatose et de ses rapports avec les autres lésions systématisées de l'appareil hématopoïétique (*Thèse Paris*, 1913).

HIRSCHFELD. — Verhandlung der deutschen pathol. Gesellschaft, 1912, p. 75.

LACRONIQUE — Maladie de Hodgkin (*Thèse de Lyon*, 1912).

LICHTENSTEIN. — Pseudoleukämie und Tuberculose (*Wirsch. Arch.*, 202, 1910, p. 222).

LICHTENSTEIN. — Frankfurt, Zeitschrift der patholog. (Vol. XXIV, p. 529, 1921).

LUBARSCH. — Über lymphogranulomat. (*Berl. Klin. Woch.*, 1918, 8.708).

LUCE. — Über einen eigenartigen Fall von hodgekinscher Krankheit mit Fraenkel et Much Bacillen Befund (*M. Kl. Woch.*, 1911, p. 850).

LOEFFELMANN. — Über Befund bei Morbus Hodgkini mittelst der antiformine methode (*Beiträge z. Klin. der Tuberculose*, 24, 1912, p. 367).

MARCHAL, MOUSSOIR et TCHOU. — Un cas de granulomatose maligne chez un malade atteint de tuberculose pulmonaire (*Presse méd.*, 1928, m. 168).

MARTINOLLI (Aldo). — Etiologie de la lymphogranulomatose maligne (*Arch. di Pat. et Cl. Méd.*, t. VIII, 4 avril 1929).

MERLE. — Maladie de Hodgkin et tuberculose (*Soc. Méd. des Hôp.*, 21 mai 1929).

MEYER O. et K. — Zur Atiologie des malignen Granuloms (*Berl. Kl. Woch.*, 1912, p. 1463).

MICHÆLIDES. — Über eine durch Ziehlfarbung nicht dars-

tellbare Form der Tuberculose Bacille (*Beit. zur Klin. der Tuberculose*, t. VIII, 1907, p. 79).

MUCH. — Über die nicht sauerfeste Formen der Koch tubercul. Bacill. (*Beit. z. Klin der Tuberc.*, t. VIII, 1907, p. 357).

NEGRI et MIEREMET. — Zur Atiologie des malignen Granuloms (*Zentralblatt für Bact. Parasit. und Infect. Krankheiten*, 68, p. 292).

NÉGELI. — Blut Krankheiten, 1923

PRIEUR. — Maladie de Sternberg (*Thèse Paris*, 1924).

REED O. — On the pathologic changes in Hodgkins disease with special reference to its relation to Tuberculosis (*Bull. of. John Hopkins Hospital*. 1902, vol. X, p. 133).

RIBADEAU-DUMAS. — Sur un cas de maladie de Hodgkin à forme médiastinale (*Soc. Méd. des Hôp.*, 12 mai 1921).

SABRAZES. — Lymphogranulomatose maligne (*Questions médicales d'actualité*, janvier 1931, n° 4, Doin, édit., Paris).

SCHEEL. — Maligne granulomatose (*Zentralblatt für Pathologie*, 1910, t. XXI, p. 1033).

SCHLUSSLER. — Über die Beziehungen der Lymphogranulomatose (*Münchn. Med. Woch.*, 1914, p. 951).

STICKER et LÖWENSTEIN. — Über lymphosarcom lymphom., tuberculose : ein expériment. Beitrag (*Zentralblatt für Bacteriolog.*, 1910, vol. LV, fasc. 4).

STERNBERG. — Über ein Eingenarte unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufende Tuberculose des lymphatischen Apparat (*Zeischrift. für Heilk.*, v. 14, 1898, p. 21).

STERNBERG. — Verh. der deutschen Path. Ges. (Strasbourg, 1912, 822-41).

STERNBERG. — Die lymphogranulomatose (*Klinische Woch.*, 1925, p. 259).

VIOLA. — Granuloma maligna e granuloma tuberc. (*Pathologica*, vol. VI, n° 46, 1914).

TITU VASILIU et IRIMINOIU. — Sur la filtration des bacilles de produits lymphogranulomateux tuberculeux (*C. R. Soc. Biol.*, t. XCIV, p. 4311, 1926).

TITU VASILIU et GOIA. — La lymphogranulomatose ou maladie de Hodgkin (*Annales d'Anat. path.*, 1927, n° 1).

TITU VASILIU. — Rapport au Congrès d'Anat. de Paris (*Annales Anat. path.*, octobre 1931, p. 1).

VERPLOEGH, KEHRER ET HOOGENKUIZE. — Bacteriologis Befunde bei Lymphogranulom (*Münch Med. Woch.*, 1914, p. 1138).

WEBER (PARKES). — The relations of tuberculosis to lymphadenoma (*Lancet*, 1904, vol I, p. 927).

WEINBERG. — Zeitschrift für Klin. Med., vol LXXXIII, 1912).

WEISMANN-NETTER. — Ebauche d'un syndrome biologique de la lymphogranulomatose (*Annales d'Anat. path.*, p. 965, octobre 1931).

WEISMANN-NETTER. — La lymphogranulomatose. Maladie frontière (*Semaine Médicale des hôpitaux*, 13 février 1932).

ZIEGLER. — Die Hodgkinsche Krankheit, (1911, Iena).

